

⑤

Int. Cl. 2.

C 07 D 496/38

⑥

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

DT 26 26 296 A 1

Dr F. 2
Dipl.-Phys. F

⑦

Offenlegungsschrift 26 26 296

⑧

Aktenzeichen: P 26 26 296.4

⑨

Anmeldetag: 11 6 76

⑩

Offenlegungstag: 30 12 76

14/26
676%

⑪

Unionspriorität:

⑫ ⑬ ⑭

13 6 75 Italien 5174 A 75

Die vorl.
mit stark
Diese Bes

⑮

Bezeichnung: Rifamycin-Verbindungen

⑯

Anmelder: Archifar Industrie Chimiche del Trentino S.p.A., Rovereto,
Trient (italien)

⑰

Vertreter: Zumstein sen., F., Dr., Assmann, E., Dipl.-Chem. Dr rer. nat.,
Koenigsberger, R., Dipl.-Chem. Dr rer. nat., Hulzbauer, R., Dipl. Phys.,
Zumstein jun., F., Dipl.-Chem. Dr rer. nat., Klingseisen, F., Dipl. Ing.,
Pat-Anwälte, 8000 München

⑱

Erfinder: Marsili, Leonardo, Dr.; Rossetti, Vittorio, Dr.
Pasqualucci, Carmine, Dr; Mailand (italien)

DT 26 26 296 A 1

DERWENT PUBLICATIONS LTD

Dr. F. Zumstein o. J. - Dr. E. Asemann · Dr. R. Königsborger
Dipl.-Phys. R. Holzbauer · Dipl.-Ing. F. Klingenberg · Dr. F. Zumstein jun.
PATENTANWÄLTE

PATENTANWALTE

2626296

O MUNICION D.
CRAVATTA CON TRACCIA D
TUTTI SONI CANTAVI PER 220000
TUTTI CANTAVI DIAVOLI
NABA CANTAVI

14/Lb
67695

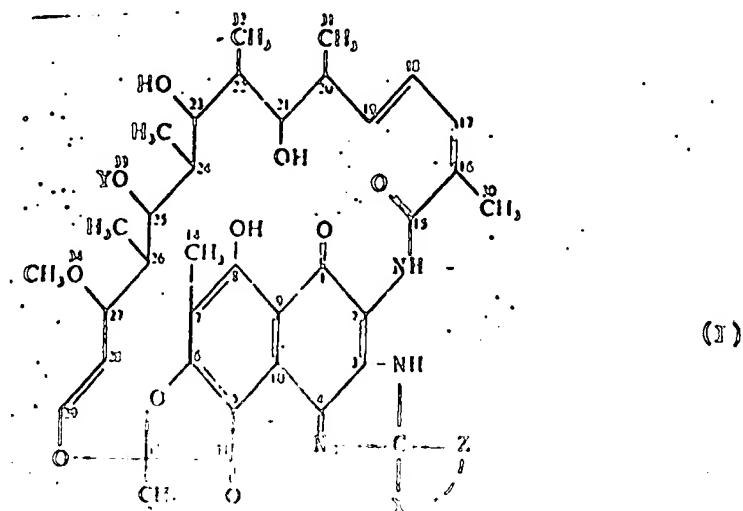
ARCHIFAR INDUSTRIE CHIMICHE DEL TRENTO S.p.A.

Rovereto, Italien

Rifamycin-Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Rifamycin-Vorbindungen mit starker antibiotischer Wirkung.

Diese besitzen die nachstehende allgemeine Formel



2626296

- 2 -

worin

X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomen bedeutet,
Y -H oder -COCH₃ bedeutet,
Z aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carboxyalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Halogenalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, aus N,N-Dialkylaminoalkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten besteht, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Ring bilden, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch mindestens einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen, Carbalkoxyresten, heterocyclischen Ringen mit weniger als 7gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen,
und umfassen auch deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,28,29-Hexahydroderivate.

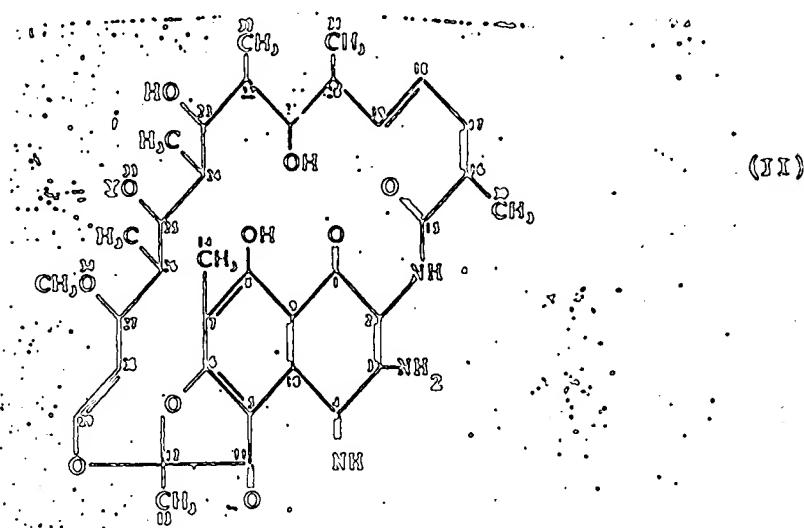
Die erfindungsgemäßen Rifamycin-Verbindungen besitzen eine hohe antibakterielle Wirkung, insbesondere gegen *Mycobacterium Tuberculosis*. Sie sind Pulver mit einer Farbe von rot bis violett und sind im Großteil der organischen Lösungsmittel löslich und größtenteils in Wasser unlöslich.

Diese Rifamycin-Verbindungen werden mittels eines Verfahrens erhalten, bei dem eine Rifamycin-Verbindung der allgemeinen Formel

609857 / 1072

2626236

- 3 -



60985 107

DERWENT PUBLICATIONS LTD.

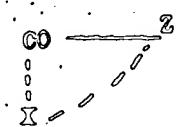
2626296

- 2 -

4

worin Y = H oder -COCH_3 ist,

deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und deren 16,17,18,19,23,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

umgesetzt wird,

worin X und Z wie vorstehend definiert sind,

X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert mit mindestens einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen.

Die Verbindungen der Formel (II) und deren Herstellungsvorfahren werden in der deutschen Patentanmeldung P 26 20 782.9 der gleichen Anmelderin beschrieben.

Es wurde gefunden, daß die Umsetzung des Ketons der Formel I₂ mit der Verbindung der Formel II leichter und mit besseren Ausbeuten abläuft, wenn die Reaktion in Gegenwart von Essigestern und eines Reduktionsmittels aus der Gruppe, bestehend aus Zn und Fe, durchgeführt wird.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Formel I₂.

609853/1079

2626296

- 2 -
5Beispiel 1

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 20 ml Cyclohexanon gelöst. Es werden 1 g Zink und 20 ml Essigsäure zugesetzt und bei Raumtemperatur 60 Minuten geführt. Das nicht reagierende Zink wird abfiltriert und der Reaktionslösung 100 ml Dichlormethan zugesetzt; dann wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Der Rest wird mit 30 ml Dichlormethan aufgenommen; es werden 200 ml Petroläther zugesetzt, der Niederschlag filtriert und bis auf 50 ml konzentriert. Es kristallisieren 4,8 g eines Produktes der Formel (I) aus, worin Y = COCH_3 bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, mit dem sie verbunden sind, einen Cyclohexylidenrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptions-Spektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 315 und 275 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt Absorptionsbändern im Bereich von 3250, und dann bei 1725, 1665, 1600, 1560, 1515, 1295, 1250, 1175-1155, 1060, 970, 920, 890, 765 und 725 cm^{-1} ;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuterioschlereform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die kennzeichnendsten Maxima bei δ : 0,60 (d), 0,89 (d), 1,03 (d), 3,10 (s), 4,81 (dd), 5,15 (dd), 8,23 (s), 9,20 (s) und 14,75 (s) ppm. Kennzeichnend ist auch das Verschwinden der drei letztgenannten Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 2

10 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden in 25 ml Methyl-isobutylketon gelöst. Es werden 1 g Zink und 30 ml Essigsäure zugesetzt und auf 40 ° während 30 Minuten erwärmt. Das überschüssige Zink wird abfiltriert; es werden 100 ml Dichlormethan zugesetzt und dann mit Wasser gewaschen. Nach dem Abtrennen des Natriumsulfat wird mit 30 ml Petroläther extrahiert. Das Produkt wird zum Trocknen abgefiltert. Der Rückstand besteht aus Cyclohexan.

609853/107

2626236

- 8 -

6

und die filtrierte Lösung bis zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: 4,4 g eines Produkts der Formel (I), worin Y C_2H_5 , ist, X Methyl bedeutet und Z Isobutyl ist, das folgende chemisch-physikalische Eigenschaften besitzt:

- das elektronische Absorptionspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 310 und 275 nm;
- das IR-Spektrum z.B. Vasolinöl zeigt die konzernierten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1725, 1620, 1600, 1560, 1510, 1420, 1250, 1155, 1060, 970, 945, 915, 890, 810 und 785 cm^{-1} .

Beispiel 3

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin B werden mit 20 g Eisen gemischt und in 15 ml Aceton und 15 ml Eisigkaliufo gesättigt. Nach Umrührn. bei 35 °C während 15 Minuten wird das überstehende Eisen durch Filtrieren entfernt, und war schüttet in 600 ml Wasser. Es wird filtriert, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Toluol ausgezogen, nachdem mit Binatriumpheophat der pH auf 7 gebracht worden ist. Das Toluol wird bis auf 20 ml konzentriert und dann mit 80 ml Cyclohexan verdünnt. Nach dem Filtern wird die Mischung der beiden Lösungsmittel verdampft, und es werden 3,5 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y C_2H_5 , ist und Z und X Methyl sind, das die folgenden chemisch-physikalischen Eigenschaften aufweist:

- das elektronische Absorptionspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 490, 350 (Sch), 315 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die konzernierten Maxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1675, 1650 (Sch), 1610, 1565, 1515, 1420, 1300, 1250, 1170, 1035, 1000, 975, 910, 895, 815 und 690 cm^{-1} .

Beispiel 4

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin B werden mit 20 g Eisen gesättigt; es wird wie oben 1 Methanol und 1 Eisigkaliufo zugesetzt, und es wird wie oben verfahren.

600853-16

2626296

- 2 -

In 400 ml 20 g Natriumchlorid enthaltendes Wasser gezogen, der Niederschlag filtriert, dann das Filtrat mit Chlortofan abgezogen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. Der erhaltene Rückstand wird in Benzol gelöst und die Lösung mit einer wässrigen Lösung von Ammoniumphosphat ausgezogen. Das Bonzol wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingedampft. So werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, warin Y ---CH_2 , bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(1-Methyl)-piperidinylidienrest bilden. Die chemisch-physikalischen Eigenschaften des Produkts sind die folgenden:

- das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 485, 350 (Sch), 310 und 270 nm;
- das IR-Spektrum in Vaselinöl zeigt die konzeptrationsMaxima bei: 3400 (Sch), 3250, 1730, 1670, 1650 (Sch), 1605, 1565, 1515, 1420, 1300, 1255, 1180, 1160, 1065, 1015, 975, 950 (Sch), 920, 895, 815, 770 und 695 cm^{-1} ;
- das magnetische Kernresonanzspektrum in Deuteriumchloroform bei Verwendung von Tetramethylsilan als interner Standard zeigt die konzeptrationsMaxima bei δ : -0,16 (d), 0,60 (d), 0,86 (d), 1,04 (d), 1,77 (s), 2,02 (s), 2,06 (s), 2,32 (s), 2,49 (s), 3,10 (s), 4,82 (d), 5,14 (dd), 5,70 - 6,60 (m), 7,0 - 7,4 (m), 8,27 (s), 8,97 (s) und 14,67 (s) ppm.

Ein Merkmal ist außerdem das Verschwinden der bei tertiären Maxima in Gegenwart von deuteriertem Wasser.

Beispiel 5

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8,5 ml 1-Carbethoxy-4-piperidon und 25 ml Essigsäure bei 50 °C 10 Minuten umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit 200 ml Xylol verdünnt, mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,0 und dann mit Wasser gewaschen, und schließlich mit Natriumsulfat getrocknet. Es wird das Xylol verdampft und 100 ml EtOH erhalten, mit 10 ml Petroläther verdünnt, filtriert und 10 ml EtOH

FA985370 : :

2626236

- 7 -
8

Der erhaltene Rückstand wird mit Petroläther aufgenommen, filtriert und getrocknet. Es werden 5 g eines Produktes der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃ ist, und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(Carboxymethyl)-piperidinylidienrest bilden.

Das elektronische Absorptionspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 360 (Sch), 312 und 275 nm.

Beispiel 6

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 10 ml Tetrahydrofuran, 12 ml Chloraceton und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 5 Minuten bei 60 °C ist die Reaktion abgeschlossen und nachdem das nicht umgesetzte Zink abfiltriert worden ist, wird in 800 ml einer 5 g Ascorbinsäure enthaltenden Pufferlösung mit einem pH von 7,5 gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Es wird dann kontinuierlich mit Petroläther ausgesogen, und durch Verdampfen des Lösungsmittels werden 3,6 g eines Produktes der Formel (I) erhalten, worin Y -COCH₃, X Methyl und Z Chlormethyl bedeuten. Das elektronische Absorptionspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 495, 270, 238 und 210 nm.

Beispiel 7

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 8 ml 4-(1-Benzyl)-piperidon und 20 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt, mit 300 ml Xylool und mit einer Phosphatepufferlösung vor pH 7,5 verdünnt und dann mit Wasser gewaschen. Nachdem die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet worden war, wird das Lösungsmittel bis auf den Trockenrückstand durch Filtration abgetrennt, welcher dann kontinuierlich mit Petroläther ausgesogen wird.

Durch Verdampfen des Lösungsmittels werden drei 3,6 g Produkte der Formel (I) erhalten, wobei Y -COCH₃, X Methyl und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, eine,

609853/1079

DERWENT PUBLICATIONS LTD

- 5 -
9

2622256

4-(1-Benzyl)-piperidinylenrest bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 500, 315 und 275 nm.

Beispiel 8

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19-tetrahydro-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 6 ml Diethylaminacetan und 30 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das Überschüssige Zink filtriert. Es wird 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und die Lösung tropfenweise in 700 ml Wasser gegeben.

Der erhaltene Niederschlag wird filtriert und erneut in kleinstmöglichem Volumen Methylalkohol gelöst. Die Methanolösung wird mit 250 ml Äthyläther verdünnt und danach mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 ausgezogen. Die wässrige Phase wird auf pH 3 angesäuert und dann mit Chloroform ausgezogen. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und dann bis zur Trockne eingedampft. Es werden ca 0,8 g des 16,17,18,19-Tetrahydroderivats des Produktes der Formel (I) erhalten, worin Y = COCH_3 , X Methyl und Z Diethylaminomethyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionsspektrum in Methanol zeigt Maxima bei 455 und 320 nm.

Beispiel 9

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-16,17,18,19,28,29-hexahydro-2H-desacetyl-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 4,5 g 4-(1-Acetyl)-piperidon und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird das nicht abgesetzte Zink abfiltriert, 1 g Ascorbinsäure zugesetzt und mit 300 ml Äthyläther verdünnt. Die Ätherlösung wird mit 100 ml Wasser gewaschen und schließlich mit 100 ml Äther extrahiert. Es wird dann

6090371075

DERWENT PUBLICATIONS LTD.

2626296

- 2 -

10

zur Trockne eingedampft. Es werden 1,7 g des 16,17,18,19,24,25-Hexahydroderivats des Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y = H bedeutet und X und Z zusammen mit dem C-Atom, an das sie gebunden sind, einen 4-(1-Acetyl)-piperidinylideneaceton bilden.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 492, 315 und 275 nm.

Beispiel 10

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S werden mit 1 g Zink, 15 ml Tetrahydrofuran, 2,5 g Methylcyclopropylketen und 25 ml Essigsäure umgesetzt. Nach 30 Minuten bei 50 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert, die Lösung mit 100 ml Benzol und 300 ml Äthyläther verdünnt und anschließend mit einer Phosphatpufferlösung von pH 7,5 und darauf mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird verdampft und der Rückstand mit 30 ml Methylalkohol aufgenommen. Nach dem Zusetzen von 5 ml 1 g Natriumascorbat enthaltendem Wasser wird der Lösung tropfenweise 300 ml einer gesättigten wässrigen Natriummetabisulfatlösung zugesetzt. Der Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 2,2 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, worin Y = COCH_3 , X Methyl und Z 2-Cyclopropyl sind.

Das elektronische Absorptionsspektrum zeigt Maxima bei 500 und 320 nm.

Beispiel 11

8 g 3-Amino-4-desoxo-4-imino-rifamycin S, gelöst in 25 ml Tetrahydrofuran, werden tropfenweise in eine Mischung von 25 ml Essigsäure, 1 g Zink und 5 g 4-Phenyl-butan-2-on, die auf 60 °C vorgewärmten worden war, eingegeben. Nach 30 Minuten Röhren bei 60 °C wird das nicht umgesetzte Zink abfiltriert. Es wird 1 g Acetessigsäure zugesetzt und mit 250 ml Benzol verdünnt. Es wird dann mehrmals mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Benzol verdampt.

609853 / 1079

DERWENT PUBLICATIONS LTD

5296

9,20,29-
, woraus
die sie
sind.

495, 315

Zink,
25 ml
nicht
zul und
mophat-
no. Die
ml
3 Natri-
kohle
auschon und
(I) erhal-

ni Tetra-
losiv-
rato-

Atz-

26297 13

- 20 -
41

Der erhaltene Rückstand wird in einem kleinen Glas mit Methylalkohol gelöst. Die Lösung wird dann die S. in 1 g Kalziumascorbat enthaltendem Wasser behandelt und darauf in 20 ml Wasser geschüttet. Der erhaltene Rückstand wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Es wird erneut in 40 ml Wasser gelöst; dann werden 80 ml Petroläther zugesetzt, filtriert und die Lösung verdampft. Der erhaltene Rückstand von vierzig mg wird mit Wasser aufgenommen und filtriert. Nach dem Trocknen werden 2,8 g eines Produkts der Formel (I) erhalten, wobei Y = COCH_3 , X = Methyl und Z = β -Phenylthyl bedeuten.

Das elektronische Absorptionspektrum zeigt Maxima bei 230 nm und 315 nm.

100%

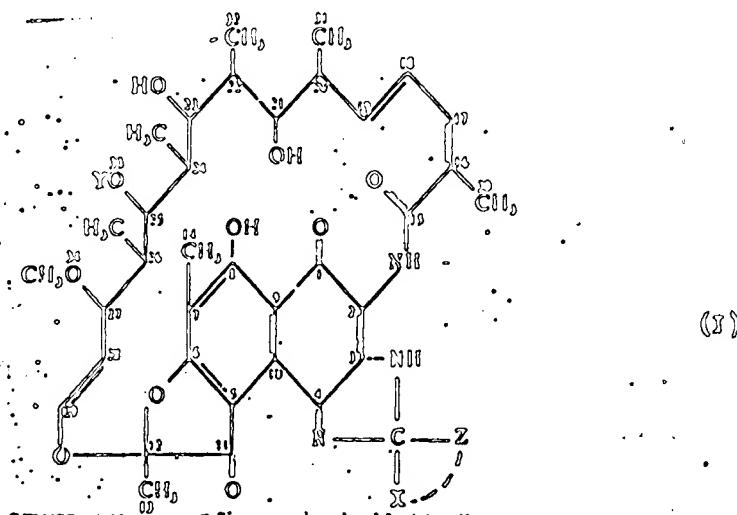
2626446

- 24 -
22

Patentanspruch

10)

Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

X einen Alkylrest mit weniger als 5 C-Atomen bedeutet,
Y -H oder -COCH₃ bedeutet,

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Alkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, Hydroxyalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Carbonylalkylresten mit weniger als 5 C-Atomen, Carbalkoxyalkylresten mit weniger als 6 C-Atomen, aus Halogenalkylresten mit weniger als 4 C-Atomen,
aus N,N-Dialkylaminoalkylresten, Arylalkylresten mit weniger als 10 C-Atomen und Cycloalkylresten und X und Z zusammen mit dem mit ihnen verbundenen C-Atom maßgeblich einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, oxabifürnics mit mindestens einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbonylgruppen, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7 Säulen,

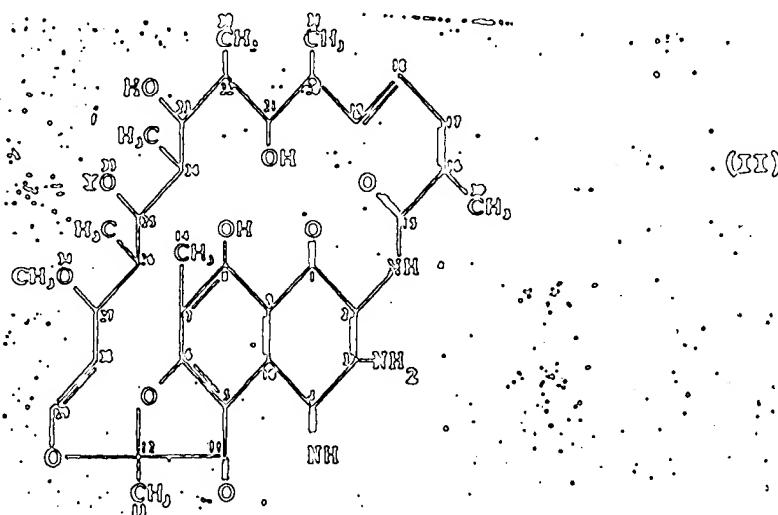
2626236

- 12 -
13

enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7gliedern, enthaltend ein N-Atom und substituiert mit einem Rest aus der Gruppe, bestehend aus Alkylresten mit weniger als 8 C-Atomen, Arylalkylresten mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxyresten und Acylresten mit weniger als 5 C-Atomen

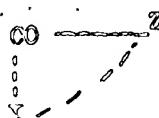
und deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,23,29-Hexahydroderivate.

2.) Verfahren zur Herstellung von Rifamycin-Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Y -H oder -COCH₃ bedeutet,

deren 16,17,18,19-Tetrahydroderivate und 16,17,18,19,23,29-Hexahydroderivate mit einem Keton der allgemeinen Formel



III

1984/107

2626296

- 29 -
14

umsetzt,

woin X und Z die in Patentanspruch 1 angegebenen Reduktionsgruppen besitzen, und X und Z zusammen mit der CO-Gruppe einen Ring bilden, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, aus Ringen mit weniger als 7 C-Atomen, substituiert durch einen Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkylresten mit weniger als 4 C-Atomen, Halogenatomen und Carbalkoxyresten, aus heterocyclischen Ringen mit weniger als 7gliedern, enthaltend ein N-Atom, aus heterocyclicischen Ringen mit weniger als 7gliedern, enthaltend ein N-Atom, substituiert mit Alkyl mit weniger als 4 C-Atomen, Arylalkyl mit weniger als 9 C-Atomen, Carbalkoxy oder Aryl mit weniger als 5 C-Atomen.

3.) Vorfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion mit dem Keton der allgemeinen Formel (III) in Gegenwart von Essigsäure und einem der Gruppen, bestehend aus Zn und Fe, ohne mononen Reduktionsmittel durchgeführt wird.

609853/1070